

**METHOD FOR PRODUCING INDOLE DERIVATIVE**

**Patent number:** JP2002241364  
**Publication date:** 2002-08-28  
**Inventor:** SHIRAI YASUO; UTSUNOMIYA TOMOHISA; TANAKA NORIO  
**Applicant:** NISSAN CHEMICAL IND LTD  
**Classification:**  
- **international:** C07D209/08; C07B61/00; C07D209/00; C07B61/00; (IPC1-7): C07B61/00; C07D209/08  
- **european:**  
**Application number:** JP20010381225 20011214  
**Priority number(s):** JP20010381225 20011214; JP20000380013 20001214

**Report a data error here**

**Abstract of JP2002241364**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a new method for producing an indole derivative. **SOLUTION:** The method for the production of an indole derivative comprises the cyclization of a p-nitrostyrene derivative having at least one non-substituted ortho-site under reducing condition. The cyclization is carried out in a CO- containing gaseous atmosphere in the presence of a catalyst composed of a group VIII metal of the periodic table.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

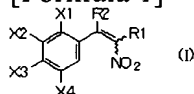
## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The manufacture approach of indole derivatives characterized by one [ at least ] ortho position cyclizing non-permuted beta-nitro styrene derivative under a reduction condition.

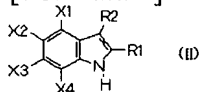
[Claim 2] General formula (I)

[Formula 1]



R1 and R2 become independent respectively among [type. A hydrogen atom, the alkyl group of C 1-6, (C1-4 alkoxy) A carbonyl group or the phenyl group which may be permuted (however, a substituent is chosen from a halogen atom, the alkyl group of C 1-6, the alkoxy group of C 1-6, or a cyano group.) expressing, X1, X2, X3, and X4 express respectively independently a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group, or a methoxy group. ] The general formula characterized by coming out and cyclizing beta-nitro styrene derivative expressed under a reduction condition (II)

[Formula 2]



R1, R2, X1, X2, X3, and X4 express the same semantics as the above among [type. ] The manufacture approach of indole derivatives come out of and expressed.

[Claim 3] The manufacture approach of indole derivatives according to claim 2 that X2 and X4 are hydrogen atoms.

[Claim 4] reduction conditions -- the [ bottom of carbon monoxide content gas ambient atmosphere, and periodic table ] -- the manufacture approach of the indole derivatives according to claim 1, 2, or 3 characterized by being a thing using a VIII group's metal catalyst.

[Claim 5] The manufacture approach of indole derivatives according to claim 4 that periodic-table metal of the 8th group catalysts are one or more sorts of metal catalysts chosen from iron, cobalt, nickel, a ruthenium, a rhodium, palladium, and platinum.

[Claim 6] The manufacture approach of the indole derivatives according to claim 5 characterized by being the metal catalyst as which the periodic-table metal of the 8th group catalyst was chosen from iron, cobalt, the ruthenium, and the rhodium.

[Claim 7] The manufacture approach of indole derivatives according to claim 4, 5, or 6 that a periodic table metal of the 8th group catalyst is characterized by being a complex compound catalyst.

[Claim 8] The manufacture approach given in claims 4, 5, 6, or 7 characterized by adding a ligand in addition to a periodic table metal of the 8th group catalyst.

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the new method of manufacturing indole derivatives.

[0002]

[Description of the Prior Art] Conventionally, indole derivatives are compound groups useful as intermediate field of fine chemicals including the compound which has bioactive, such as medical drugs and agricultural chemicals which the natural product origin is begun, and many compounds are known, for example, are indicated by JP,2001-187786,A etc., and many classes are known including the thing of the natural product origin from the former. And the following approaches are typically learned as a synthesis method of indole derivatives.

- (1) How (J. O.C., 38 volumes, 3004 pages, 1973) to cyclize o and omega-dinitro styrene derivative under a catalytic reduction condition, and to obtain Indore
- (2) How (J. O.C., 30 volumes, 3604 pages, 1965) to obtain Indore for o-nitro styrene derivative in reduction using trivalent Lynn
- (3) How (J. C.S.Chem.Comm., 82 pages, 1981 and J.O.C., 59 volumes, 3375 pages, 1994) to use transition metal catalysts, such as a rhodium, for the bottom of carbon monoxide existence, to cyclize o-nitro styrene derivative in reduction, and to obtain Indore
- (4) How (J. Am.Chem.Soc., 98 volumes, 2674 pages, 1976) to cyclize o-allyl compound aniline using a palladium catalyst, and to obtain Indore
- (5) How (Org.Synthesis.Coll.Vol.3,597 page, 1955) to process o-methyl acetanilide at an elevated temperature under strong base existence (sodium amide etc.), and to obtain Indore
- (6) How (European Patent (EP) No. 69242 official report) to make an aniline react to the bottom of the catalyst existence of a silver system with ethylene glycol, and to obtain Indore
- (7) How (the Hungary patent, No. 16,696 official report (1979)) to make an alkyl aniline derivative react using solid-state catalysts, such as a silica and an alumina, and to obtain Indore
- (8) The methods of processing beta-azide styrene and a horse mackerel phosphorus derivative at an elevated temperature, and obtaining Indore (Tetrahedron.Lett., 3499 pages, 1968, Chem.Comm., 1565 pages, 1970, etc.)

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is to offer the synthetic approach with nearby versatility higher than the synthetic means known conventionally which was new and was excellent. [ of indole derivatives ]

[0004]

[Means for Solving the Problem] this invention persons scrutinized the new synthetic path of indole derivatives thoroughly that the above-mentioned technical problem should be solved.

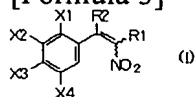
[0005] Consequently, it came to complete a header and this invention for the target indole derivatives being obtained with comparatively good yield by processing compoundable beta-nitro styrene derivative easily with various means under the reduction condition represented with the bottom of a carbon monoxide content gas ambient atmosphere at the approach using a periodic table metal of the 8th group catalyst.

[0006] That is, this invention is the manufacture approach of indole derivatives characterized by one [ at least ] ortho position cyclizing non-permuted beta-nitro styrene derivative under a reduction condition as the 1st viewpoint.

[0007] As the 2nd viewpoint, it is a degree type (I).

[0008]

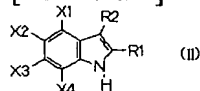
## [Formula 3]



[0009] R1 and R2 become independent respectively among [type. A hydrogen atom, the alkyl group of C 1-6, (C1-4 alkoxy) A carbonyl group or the phenyl group which may be permuted (however, a substituent is chosen from a halogen atom, the alkyl group of C 1-6, the alkoxy group of C 1-6, or a cyano group.) expressing, X1, X2, X3, and X4 express respectively independently a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group, or a methoxy group. ] The general formula characterized by coming out and cyclizing beta-nitro styrene derivative expressed under a reduction condition (II)

## [0010]

## [Formula 4]



[0011] R1, R2, X1, X2, X3, and X4 express the same semantics as the above among [type. ] The manufacture approach of indole derivatives come out of and expressed.

[0012] The manufacture approach of indole derivatives given in the 2nd viewpoint X2 and whose X4 are hydrogen atoms as the 3rd viewpoint.

[0013] as the 4th viewpoint -- reduction conditions -- the [ bottom of carbon monoxide content gas ambient atmosphere, and periodic table ] -- the manufacture approach of indole derivatives given in the 1st viewpoint, the 2nd viewpoint, or the 3rd viewpoint characterized by being a thing using a VIII group's metal catalyst.

[0014] The manufacture approach of indole derivatives given in the 4th viewpoint whose periodic-table metal of the 8th group catalysts are one or more sorts of metal catalysts chosen from iron, cobalt, nickel, a ruthenium, a rhodium, palladium, and platinum as the 5th viewpoint.

[0015] The manufacture approach of indole derivatives given in the 5th viewpoint characterized by being the metal catalyst as which the periodic-table metal of the 8th group catalyst was chosen from iron, cobalt, the ruthenium, and the rhodium as the 6th viewpoint.

[0016] The manufacture approach of indole derivatives given in the 4th viewpoint, the 5th viewpoint, or the 6th viewpoint that a periodic table metal of the 8th group catalyst is characterized by being a complex compound catalyst as the 7th viewpoint.

[0017] The manufacture approach given in the 4th viewpoint and the 5th viewpoint which are characterized by adding a ligand as the 8th viewpoint in addition to a periodic table metal of the 8th group catalyst, the 6th viewpoint, or the 7th viewpoint.

## [0018]

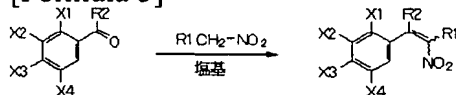
[Embodiment of the Invention] Hereafter, this invention is explained to a detail.

[0019] the bottom of the gas ambient atmosphere which contains a carbon monoxide or it as reduction conditions used by this invention -- the [ periodic table ] -- the method of obtaining Indore using a VIII group's metal catalyst is desirable.

[0020] Moreover, beta-nitro styrene derivative which is an important intermediate product which obtains the indole derivatives of this invention J. by the approach indicated by Chem.Soc., 3531 (1954), J.Org.Chem., 15 and 8 (1950) or Bull.Soc.Chim.Fr., 884 (1949), etc. For example, as shown in the following scheme 1, it can obtain easily by making a corresponding aromatic series carbonyl compound available comparatively cheaply and nitroalkanes react to the bottom of base existence.

## [0021]

## [Formula 5]



[0022] Although the aforementioned beta-nitro styrene derivative is usually obtained with the mixture of the stereoisomer of E-object and Z-object in many cases, it can also isolate the compound of a single stereo by purification. However, since the indole derivatives made into the same purpose are obtained even if it uses which compound or mixture, it shall write without distinguishing a stereo and all shall express the raw

material of this reaction especially with this invention.

[0023] Below, this invention is explained further at a detail.

[0024] A carbon number expresses the semantics of that of 1 to n as that of C1-n.

[0025] The substituents R1 and R2 in beta-nitro styrene derivative expressed with a general formula (I) and the indole derivatives expressed with a general formula (II) express a hydrogen atom or the alkyl group of C 1-6.

[0026] As an alkyl group of C 1-6, a methyl group, an ethyl group, n-propyl group, i-propyl group, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl radical, i-amyl group, a sec-amyl group, a tert-amyl group, a neopentyl radical, a cyclopentyl group, n-hexyl group, a cyclohexyl radical, etc. are mentioned as a straight chain, branching, and an annular alkyl group.

[0027] (C1-4 alkoxy) As a carbonyl group, a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl radical, n-propyloxy carbonyl group, i-propyloxy carbonyl group, n-butoxycarbonyl radical, a sec-butoxycarbonyl radical, a tert-butoxycarbonyl radical, etc. are mentioned.

[0028] As a phenyl group which may be permuted, a phenyl group, 2-fluoro phenyl group, 3-fluoro phenyl group, 4-fluoro phenyl group, 2-chlorophenyl radical, A 3-chlorophenyl radical, 4-chlorophenyl radical, 2-BUROMO phenyl group, 3-BUROMO phenyl group, 4-BUROMO phenyl group, 4-iodine phenyl group, 2, 4-dichlorophenyl radical, 3, 4-dichlorophenyl radical, 2, a 6-difluoro phenyl group, 2, 6-dichlorophenyl radical, a 2-fluoro-4-chlorophenyl radical, 2, 3, 4, 5, 6-pentafluorophenyl radical, 2-cyanophenyl radical, 3-cyanophenyl radical, 4-cyanophenyl radical, 2-methylphenyl radical, 3-methylphenyl radical, 4-methylphenyl radical, 2, 5-dimethylphenyl radical, 4-methyl - 2, 3, 5, 6-tetrafluoro phenyl group, 2-methoxyphenyl radical, 3-methoxyphenyl radical, 4-methoxyphenyl radical, 2, 6-dimethoxy phenyl group, 3, 4-dimethoxy phenyl group, 3 and 4, 5-trimethoxyphenyl radical, a 2-chloro-4-methylphenyl radical, a 3-BUROMO-5-methylphenyl radical, a 2-methyl-5-fluoro phenyl group, a 2-chloro-3-cyanophenyl radical, etc. are mentioned.

[0029] Although a hydrogen atom, a methyl group, or an ethyl group is independently desirable respectively as R1 and R2 when a raw material situation and composite simplicity are taken into consideration about the above-mentioned substituent, especially a hydrogen atom or a methyl group is desirable.

[0030] Moreover, as each substituent of X1, X2, X3, and X4, it becomes independent respectively, a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group, or a methoxy group is desirable, a point to the hydrogen atom, fluorine atom, or chlorine atom of acquisition of a permutation benzene derivative or a composite ease is still more desirable, and a hydrogen atom or a fluorine atom is desirable especially.

[0031] Moreover, since the structure of a ring metaplasia product is uniquely determined [ when X2 and X4 are hydrogen atoms, or ] even when it has the same substituent from the main point and usefulness of ring closure of this invention, and X1 is a hydrogen atom, especially the case where the target indole derivatives are the compounds written by the combination of this substituent is desirable.

[0032] Hereafter, the reaction of this invention is further stated to a detail.

[0033] as the metal catalyst which can be used for this invention -- the [ periodic-table ] -- a VIII group's metal catalyst is desirable and the metal catalyst chosen from iron, cobalt, nickel, a ruthenium, a rhodium, palladium, and platinum especially can be used.

[0034] The example of the catalyst which can be used for this reaction is shown below.

[0035] As an iron catalyst, Raney iron or pentacarbonyliron, ENIA carbonyl 2 iron, Dodecacarbonyl 3 iron, dichlorobis (triphenyl phosphine) iron, Tetra-carbonyl (triphenyl phosphine) iron, tricarbonyl bis(triphenyl phosphine) iron, Cyclopentadienyl dicarbonyl iron sodium, a cyclopentadienyl dicarbonyl iron dimer, A pentamethylcyclopentadienyl dicarbonyl iron dimer, cyclopentadiene tricarbonyl iron, Cyclohexadiene tricarbonyl iron, butadiene tricarbonyl iron, Tetra-carbonyl ferric acid sodium, bis(cyclopentadienyl) iron (ferrocene), Salts, such as a complex compound catalyst of bis(tetramethylcyclopentadienyl) iron, bis (methylcyclopentadienyl) iron (1 and 1'-dimethyl ferrocene), an acetyl ferrocene, acetylacetonate iron, etc., iron acetate, ferric chloride, and iron bromide, are mentioned.

[0036] As a cobalt catalyst, the complex compound catalyst of Raney cobalt or OKUTA carbonyl 2 cobalt, dodeca cull BONIRUTORI cobalt, hydride tetra-carbonyl cobalt, cyclopentadienyl dicarbonyl cobalt, chloro tris (triphenyl phosphine) cobalt, Cobalt Seng, etc. is mentioned.

[0037] As a nickel catalyst, the complex compound catalyst of solid-states, such as a Raney nickel catalyst, a nickel support silica, a nickel support alumina, and nickel support carbon, and a support catalyst, nickel tetracarbonyl, dichlorobis (triphenyl phosphine) nickel, tetrakis (triphenyl phosphine) nickel, tetrakis (triphenyl FOSU fight) nickel, etc. or a nickel chloride, nickel oxide, etc. are mentioned.

[0038] As a ruthenium catalyst, a ruthenium support silica, a ruthenium support alumina, Support catalysts,

such as ruthenium support carbon, a PENTA carbonyl ruthenium, dodecacarbonyl triruthenium, Tetra-hydride dodecacarbonyl 4 ruthenium, a dihydrido (dinitrogen) tris (triphenyl phosphine) ruthenium, A dicarbonyl tris (triphenyl phosphine) ruthenium, a tetra-carbonyl (trimethyl HOSUFITTO) ruthenium, A pentakis (trimethyl HOSUFITTO) ruthenium, a tris (acetylacetonate) ruthenium, A JIASETATO dicarbonyl bis(triphenyl phosphine) ruthenium, A dichlorobis (chloro tricarbonyl) ruthenium, a carbonyl chloro hydride tris (triphenyl phosphine) ruthenium, A tetra-hydride tris (triphenyl phosphine) ruthenium, an ASETATO hydride tris (triphenyl phosphine) ruthenium, A dichlorobis (acetonitrile) bis(triphenyl phosphine) ruthenium, RUTENOSEN, a bis(pentamethylcyclopentadienyl) ruthenium, A dichloro (pentamethylcyclopentadienyl) ruthenium, a chloro (cyclopentadienyl) bis(triphenyl phosphine) ruthenium, A hydride (cyclopentadienyl) bis(triphenyl phosphine) ruthenium, A chloro carbonyl (cyclopentadienyl) ruthenium, a hydride (cyclopentadienyl) (1, 5-cyclo-octadiene) ruthenium, A chloro (cyclopentadienyl) (1, 5-cyclo-octadiene) ruthenium, A dihydrido tetrakis (triphenyl phosphine) ruthenium, a cyclooctatriene (cyclo-octadiene) ruthenium, A chloro hydride tris (triphenyl phosphine) ruthenium, a tricarbonyl bis (triphenyl phosphine) ruthenium, A tricarbonyl (cyclo-octatriene) ruthenium, a tricarbonyl (1, 5-cyclo-octadiene) ruthenium, Complex compound catalysts, such as a dichloro tris (triphenyl phosphine) ruthenium, or ruthenium chloride, ruthenium oxide, ruthenium black, etc. are mentioned.

[0039] As a palladium catalyst, Raney palladium, a palladium support silica catalyst, A palladium support alumina catalyst, a palladium support carbon catalyst, a palladium support barium-sulfate catalyst, A solid-state or support catalysts, such as a palladium support zeolite catalyst and a palladium support silica-alumina catalyst, Dichlorobis (triphenyl phosphine) palladium, dichlorobis (trimethyl phosphine) palladium, Dichlorobis (tributyl phosphine) palladium, bis(tri-cyclohexyl phosphine) palladium, Tetrakis (triethyl phosphite) palladium, bis(cyclo OKUTA -1, 5-diene) palladium, Tetrakis (triphenyl phosphine) palladium, dicarbonyl bis(triphenyl phosphine) palladium, Complex compound catalysts, such as carbonyl tris (triphenyl phosphine) palladium, dichlorobis (benzonitrile) palladium, and dichloro (1, 5-cyclo-octadiene) palladium, or a palladium chloride, acetic-acid palladium, oxidization palladium, etc. are mentioned.

[0040] As a rhodium catalyst, a rhodium support silica catalyst, a rhodium support alumina catalyst, Support catalysts, such as a rhodium support carbon catalyst, a chloro tris (triphenyl phosphine) rhodium, Hexadecacarbonyl 6 rhodium, dodecacarbonyl 4 rhodium, dichloro tetra-carbonyl 2 rhodium, Hydride tetra-rhodium carbonyl, a hydride carbonyl tris (triphenyl phosphine) rhodium, A hydride tetrakis (triphenyl phosphine) rhodium, dichlorobis (cyclo-octadiene) 2 rhodium, Complex compound catalysts, such as a dicarbonyl (pentamethylcyclopentadienyl) rhodium, a cyclopentadienyl bis(triphenyl phosphine) rhodium, and dichloro tetrakis (allyl compound) 2 rhodium, or a rhodium chloride, an oxidization rhodium, etc. are mentioned.

[0041] As a platinum catalyst, support catalysts, such as a platinum support silica catalyst, a platinum support alumina catalyst, and a platinum support carbon catalyst, Dichlorobis (triphenyl phosphine) platinum, dichlorobis (trimethyl phosphine) platinum, Dichlorobis (tributyl phosphine) platinum, tetrakis (triphenyl phosphine) platinum, Tetrakis (triphenyl phosphite) platinum, tris (triphenyl phosphine) platinum, Dicarbonyl bis(triphenyl phosphine) platinum, carbonyl tris (triphenyl phosphine) platinum, The complex compound catalyst of cis-bis(benzonitrile) dichloro platinum, bis(1, 5-cyclo-octadiene) platinum, etc. or a platinum chloride, oxidization platinum (Adams catalyst), platinum black, etc. are mentioned.

[0042] In these, as a metal kind, the catalyst of iron, cobalt, a ruthenium, and a rhodium is desirable, and a complex compound catalyst can use it suitably as a catalyst gestalt.

[0043] Moreover, a catalyst can be used independently, combining.

[0044] the [ periodic-table ] -- as the amount of the VIII group catalyst used -- beta-nitro styrene derivative of a general formula (I) -- receiving -- usually -- the 0.0001 - 20-mol range of % -- the 0.001 - ten-mol range of % is preferably good.

[0045] A ligand can also be added if needed for the above-mentioned catalyst. As a ligand, for example, a trimethyl phosphine, a triethyl phosphine, Tributyl phosphine, triphenyl phosphine, a tris (PARATORIRU) phosphine, A tris (2, 6-dimethylphenyl) phosphine, diphenyl phosphinobenzene-3-sulfonic-acid sodium, Bis (3-sulfonate phenyl) phosphinobenzene sodium salt, 1, 2-bis(diphenyl phosphino) ethane, 1, a 3-bis (diphenyl phosphino) propane, The 3rd class phosphines of single seats, such as 1, 4-bis(diphenyl phosphino) butane, and tris (3-sulfonate phenyl) phosphine sodium salt, and many seats Triethyl phosphite, tributyl phosphite, triphenyl phosphite, Phosphite, such as tris (2, 6-dimethylphenyl) phosphite Triphenylmethyl phosphonium iodide, triphenylmethyl phosphonium bromide, Triphenylmethyl phosphonium chloride, triphenyl allyl compound phosphonium iodide, Triphenyl allyl compound phosphonium bromide, triphenyl allyl compound phosphonium chloride, Tetra-phenyl phosphonium iodide,

tetra-phenyl phosphonium bromide, Phosphonium salt, such as tetra-phenyl phosphonium chloride, triphenyl phosphate, Phosphoric ester, such as trimethyl phosphate, phosphoric-acid triethyl, and a phosphoric-acid triaryl Ketones, such as nitril, such as a benzonitrile and an acetonitrile, and an acetylacetone Dienes, such as cyclopentadiene, pentamethyl cyclopentadiene, 1, and 5-cyclo-octadiene Pyridine, 2-picoline, 3-picoline, 4-picoline, 2, and 2-bipyridyl, A TAPI lysine, 1, 10-phenanthroline, 8-hydroxyquinoline, A bis-oxazolinyl pyridine (Pybox), 1, 4-dimethyl pyrazole, Nitrogen-containing heterocycle system ligands, such as 1, 3, a 5-trimethyl pyrazole, a pyrimidine, and pyrazine, The carbon monoxide of pie acid system ligands, such as maleic-acid dimethyl ester, dimethyl fumarate ester, phenylacetylene, and diphenyl acetylene, or a reaction controlled atmosphere etc. is mentioned.

[0046] as the amount of the ligand used -- the [ periodic table ] -- a VIII group catalyst -- receiving -- usually -- the 0.1-10000-mol range of % -- the 1-5000-mol range of % is preferably good.

[0047] Although approaches, such as carrying out as this reduction reaction using the approach of performing under a carbon monoxide ambient atmosphere or a carbon monoxide content gas ambient atmosphere, the approach of performing using hydrogen gas, and phosphorous acid triester, are mentioned, the approach of performing preferably under a carbon monoxide ambient atmosphere or a carbon monoxide content gas ambient atmosphere is mentioned. Moreover, by the approach using phosphorous acid triester, a catalyst is not necessarily needed.

[0048] When using the gas containing a carbon monoxide or a carbon monoxide, as the carbon monoxide partial pressure, the pressure of 0.01-20MPa is industrially desirable practically 0.001 to 50 MPa. Moreover, if it does not participate in a reaction directly as dilution gas, various gas can be used, for example, in the case of carbon monoxide content gas, generally inert gas, such as nitrogen, an argon, and helium, is used, but even if it lives together in the systems of reaction, such as a carbon dioxide, it is usable also including satisfactory gas. When using these mixed gas, if there is a carbon monoxide partial pressure required for a reaction, it will be satisfactory, and it is desirable as the total pressure to react in the range of the pressure of 0.05-30MPa preferably 0.01 to 50 MPa.

[0049] In order to advance smoothly reactions including distribution and mixing of each agent used for a reaction, as for a reaction, it is desirable to carry out by diluting with a solvent. If it is a solvent inactive for this reaction as a solvent used for a reaction, there will be especially no limit. For example, diethylether, methyl-t-butyl ether, a tetrahydrofuran, Diethylether, dimethoxymethane, diethoxy methane, ethylene glycol wood ether, Ethylene glycol diethylether, ethylene glycol dibutyl ether, Diethylene-glycol wood ether, diethylene-glycol diethylether, Diethylene-glycol dibutyl ether, triethylene glycol wood ether, Ether, such as 1,4-dioxane and an anisole, a methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, Isobutanol, 2-methyl-2-propanol, methyl cellosolve, Ethylcellosolve, i-propyl cellosolve, the diethylene-glycol monomethyl ether, Diethylene glycol monoethyl ether, the diethylene-glycol monobutyl ether, Alcohols, such as a cyclohexanol and benzyl alcohol, an acetone, A methyl ethyl ketone, a diethyl ketone, 2-pentanone, methyl isobutyl ketone, Ketones, such as a cyclohexanone, a pentane, a hexane, a cyclohexane, Aliphatic hydrocarbon, such as a methylcyclohexane, a heptane, an octane, and Deccan Halogenated hydrocarbon, such as chloroform, a carbon tetrachloride, a dichloroethane, and tetrachloroethylene Benzene, toluene, a xylene, a chlorobenzene, o-dichlorobenzene, Aromatic hydrocarbon, such as m-dichlorobenzene, p-dichlorobenzene, a nitrobenzene, and tetrahydronaphthalene Nitril, such as an acetonitrile and propionitrile, methyl acetate, ethyl acetate, Ester, such as butyl acetate and ethyl propionate, N,N-dimethylformamide, Amides, such as N,N-dimethylacetamide and N-methyl pyrrolidone Pyridines or water, such as ureas, such as 1, 3-dimethyl imidazolidinone, N and N, N', and N'-tetramethylurea, a pyridine, 2-picoline, 3-picoline, 4-picoline, and 5-ethyl-2-picoline, is mentioned. these are independent -- or it can be combined and used.

[0050] This reaction can be performed in a broad temperature region. However, especially as a suitable temperature requirement at the time of taking into consideration the economical manufactures including the amount of the reaction agent used, it is usually desirable to carry out in 100-300 degrees C 50-400 degrees C.

[0051] Although reaction time changes with the amount of the agent to be used, concentration, reaction temperature, etc., it is usually desirable to set up conditions for 0.1 to 20 hours so that it may end in 0.5 - 10 hours preferably.

[0052] As a gestalt which carries out this reaction, it is desirable to use pressurization reaction containers, such as an autoclave. A reaction can be chosen with the concentration of the substrate which can carry out either a batch process or continuous system, and is called for by the reaction, an invert ratio, productivity, etc.

[0053] After reaction termination can refine and isolate the target indole derivatives by adding the solvent which distills off a solvent as occasion demands, obtains the direct specified substance by distillation continuously, or is not mixed with water and water to a rough reactant, and fully performing conventional method processing of distillation, a column chromatography, etc. from an organic layer after washing.

[0054]

[Example] Although an example is raised to below and this invention is further explained to it at a detail, this invention is not limited to these.

[0055] manufacture nitroethane 60ml of an example of reference 1.4-(2-nitro propene-1-IRU)-1-fluorobenzene -- 4-fluoro benzaldehyde 24.8g (0.2 mols) and benzylamine 4.2g -- in addition, it was made to react to the bottom of a reflux condition for 4 hours The 24.5g 4-(2-nitro propene-1-IRU)-1-fluorobenzene was obtained as a yellow crystal by carrying out distilling-off recovery under reduced pressure of superfluous nitroethane after a reaction, and recrystallizing residue using ethanol (it was checked as a result of <sup>1</sup>HNMR spectrum analysis that the number of stereos is E.). Yield: 67%.

[0056] 4-((E)-2-nitro propene-1-IRU)-1-fluorobenzene 14g manufactured in the example 1 of manufacture reference of an example of reference 2.4-((Z)-2-nitro propene-1-IRU)-1-fluorobenzene was dissolved in the 100ml acetonitrile. The high pressure mercury vapor lamp performed the optical exposure at the room temperature for 16 hours, leading nitrogen gas to this solution. Vacuum concentration of the reaction mixture was carried out, separation purification of the mixture of the E bodies and Z body which were obtained was carried out with the silica gel column chromatography (chloroform: hexane =2:1), and 6.76g of title compounds was obtained (as for the stereo, it was checked as a result of <sup>1</sup>HNMR spectrum analysis that Z body is 99.6%).

[0057] manufacture NIROTO ethane 10ml of example of reference 3. (2-nitro propene-1-IRU) benzene -- benzaldehyde 2.65g (0.025 mols) and benzylamine 0.53g -- in addition, it was made to react to the bottom of a reflux condition for 8 hours 1.45g benzene (2-nitro propene-1-IRU) was obtained as a yellow crystal by carrying out distilling-off recovery under reduced pressure of superfluous nitroethane after a reaction, and recrystallizing residue using ethanol.

[0058] manufacture nitroethane 10ml of example of reference 4.1-(2-nitro propene-1-IRU)-4-methoxybenzene -- 4-methoxy benzaldehyde 3.40g (0.025 mols) and benzylamine 0.53g -- in addition, it was made to react to the bottom of a reflux condition for 4 hours 1.88g 1-(2-nitro propene-1-IRU)-4-methoxybenzene was obtained as a yellow crystal by carrying out distilling-off recovery under reduced pressure of superfluous nitroethane after a reaction, and recrystallizing residue using ethanol.

[0059] To the autoclave made from stainless steel of 100ml of manufacture inner capacity of example 1.6-fluoro-2-methylindole 1-fluoro-4-(2-nitro propene-1-IRU) benzene 1.81g (10 millimol), 171mg [ of dicobaltoctacarbonyl catalysts ] (5.0-mol %) and 1,4-dioxane 40ml is taught. After the nitrogen of after that 1MPa permuted the inside of the system of reaction 5 times, the temperature up was carried out having carried out 4Mpa press fit and agitating carbon monoxide gas, and the reaction was performed at the temperature of 200 degrees C for 1 hour. As a result of analyzing by taking out reaction mixture after cooling, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose as a product was obtained with 30.5% of yield.

[0060] To the autoclave made from stainless steel of 100ml of manufacture inner capacity of example 2.6-fluoro-2-methylindole 1-fluoro-4-(2-nitro propene-1-IRU) benzene 1.81g (10 millimol), After it taught 79mg [ of pentacarbonyliron catalysts ] (4.0-mol %), and pyridine 40ml and the nitrogen of after that 1MPa permuted the inside of the system of reaction 5 times, the temperature up was carried out having carried out 4Mpa press fit and agitating carbon monoxide gas, and the reaction was performed at the temperature of 220 degrees C for 1 hour. As a result of analyzing by taking out reaction mixture after cooling, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose as a product was obtained with 42% of yield.

[0061] In the manufacture example 2 of example 3.6-fluoro-2-methylindole, except having replaced the catalyst to be used with 146mg (4.0-mol %) of ENIA carbonyl 2 iron catalysts, as a result of completely performing same actuation and analysis, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose was obtained with 39% of yield.

[0062] In the manufacture example 3 of example 4.6-fluoro-2-methylindole, except having replaced the catalyst to be used with 201mg (4.0-mol %) of dodecacarbonyl 3 iron catalysts, as a result of completely performing same actuation and analysis, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose was obtained with 38% of yield.

[0063] In the manufacture example 2 of example 5.6-fluoro-2-methylindole, except having carried out 144mg (8.0-mol %) addition of 1 and the 10-phenanthroline as a ligand at the system of reaction, as a result of completely performing the same actuation and processing, the 6-fluoro-2-methylindole made into the



purpose as a product was obtained with 61% of yield.

In the manufacture example 2 of example 6.6-fluoro-2-methylindole, except having carried out 125mg (8.0-mol %) addition of the 2 and 2'-bipyridyl as a ligand at the system of reaction, as a result of completely performing the same actuation and processing, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose as a product was obtained with 48% of yield.

[0064] In the manufacture example 1 of example 7.6-fluoro-2-methylindole, except having replaced the catalyst to be used with 256mg (4.0-mol %) of dodecacarbonyl 3 ruthenium catalysts, and having replaced the solvent with toluene 40ml, as a result of completely performing the same actuation and processing, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose as a product was obtained with 26% of yield.

[0065] In the manufacture example 7 of example 8.6-fluoro-2-methylindole, 1 and 10-phenanthroline 144mg (8.0-mol %) were further added as a ligand to the system of reaction, and except having replaced the solvent with 1,4-dioxane 40ml, as a result of completely performing the same actuation and processing, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose as a product was obtained with 58% of yield.

[0066] In the manufacture example 7 of example 9.6-fluoro-2-methylindole, except having replaced the catalyst to be used with 213mg (2.0-mol %) of hexadecacarbonyl 6 rhodium complex compound catalysts, as a result of completely performing the same actuation and processing, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose as a product was obtained with 20% of yield.

[0067] In the manufacture example 9 of example 10.6-fluoro-2-methylindole, except having replaced the catalyst to be used with 137mg (4.0-mol %) of OKUTA carbonyl 2 cobalt catalysts, as a result of completely performing the same actuation and processing, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose as a product was obtained with 21% of yield.

[0068] In the manufacture example 10 of example 11.6-fluoro-2-methylindole, except having replaced the solvent to be used with pyridine 40ml, as a result of completely performing the same actuation and processing, the 6-fluoro-2-methylindole made into the purpose as a product was obtained with 29% of yield.

[0069] In the example 12.4 and the manufacture example 2 of 6-difluoro Indore, the same reaction actuation and processing were completely performed except having replaced the raw material with 2 and 4-difluoro-1-(2-nitro vinyl) benzene 1.86g (10 millimol). Consequently, 4 and 6-difluoro Indore made into the purpose was obtained with 45% of yield.

[0070] In the manufacture example 2 of example 13.2-methylindole, the same reaction actuation and processing were completely performed except having replaced the raw material with benzene (2-nitro propene-1-IRU) 1.63g (10 millimol). Consequently, 2-methylindole made into the purpose was obtained with 61% of yield.

[0071] In the manufacture example 2 of example 14.6-methoxy Indore, the same reaction actuation and processing were completely performed except having replaced the raw material with 1-methoxy-4-(2-nitro vinyl) benzene 1.79g (10 millimol). Consequently, 6-methoxy Indore made into the purpose was obtained with 57% of yield.

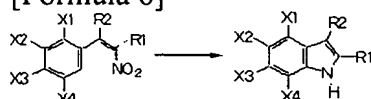
[0072] In the manufacture example 2 of example 15.6-chloro-2-methylindole, the same reaction actuation and processing were completely performed except having replaced the raw material with 1-chloro-4-(2-nitro propene-1-IRU) benzene 1.98g (10 millimol). Consequently, the 6-chloro-2-methylindole made into the purpose was obtained with 53% of yield.

[0073] A table shows an example 15 thru/or the conditions of 38, and a result. However, about operating instructions, it applies to the above-mentioned example correspondingly altogether. All the amounts of a solvent are 30ml and the notation of front Naka expresses the following, respectively.

I: 1-fluoro-4- Benzene 0.543gII:1-methyl-4-(2-nitro propene-1-IRU) benzene 0.532gIII : (2-nitro propene-1-IRU) Benzene 0.489gIV:1-methoxy-4- (2-nitro propene-1-IRU) Benzene 0.580gV:1-chloro-4-(2-nitro propene-1-IRU) benzene 0.593gVI:4-fluoro-1-(2-nitro-1-butene-1-IRU) benzene 0.585 gA:Fe (2-nitro propene-1-IRU) (CO) 5 pentacarbonyliron 23.5mgB:[CpFe (CO) 2] 2 42.5mga:1, 10-phenanthroline 1 hydrate 47.6mgb:tetramethylethylenediamine 27.8mgc: maleic-acid methyl ester 54.7mgd : Fumaric-acid methyl ester 54.7mge: (Cyclopentadienyl dicarbonyl iron dimer) Phenylacetylene 49.0mgf: Triphenyl phosphine 251.8mg [the 1st table]

[0074]

[Formula 6]



[0075]

[Table 1]

----- Example Raw material Catalyst Ligand Solvent Temperature CO partial  
 pressure Time amount Yield (degree C) (MPa) (h) (%) ----- 16 I A - A pyridine 260  
 1.5 l 1917 I A a A pyridine 200 4.5 l 4518 I A b Pyridine 200 4.5 l 3219 I B - Toluene 120 3 5 4720 I B -  
 Toluene 120 5 56621 I B - Toluene 120 75 7722 I B - Toluene 90 5 53023 I B- Chlorobenzene 150 5 5 5424  
 I B - 1,4-dioxane 150 5 1 1325 I B - Anisole 150 5 3 6726 I B- N-methyl pyrrolidone 150 3 7 1627 I B -  
 Pyridine 150 3 7 3428 I B - Toluene 150 5 5 2429 I B c Toluene 120 5 7 6630 I B d Toluene 120 5 7 6631 I  
 B e Toluene 120 55 6932 I B f Toluene 120 51 4633 II B- Toluene 120 55 6834 III B III B III B III B III B  
 III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B  
 III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B III B  
 150 5 3 3835IV B - Toluene 150 57 4136 V B - Toluene 120 5 3 6337 I\* B- Toluene 120 5 5 7438 VI\*2 B -  
 Toluene 120 5 3 100 ----- \* :Z body \* -- by changing a raw material suitably in  
 addition, 2:E bodies, also when either expresses at least the alkoxy carbonyl group or the phenyl group  
 which may be permuted of C 1-6 among R1 and R2 The target indole derivatives can be manufactured by  
 the example 1 thru/or the same actuation as 38.

[0076]

[Effect of the Invention] Indole derivatives are obtained with good yield by the approach of this invention at  
 a comparatively mild reaction condition. The indole derivatives manufactured according to the manufacture  
 approach of this invention are compound groups important as fine-chemicals intermediate fields, such as  
 medical drugs and agricultural chemicals, and the use can expect them further from now on.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-241364  
(P2002-241364A)

(43) 公開日 平成14年8月28日 (2002.8.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 209/08		C 0 7 D 209/08	4 C 2 0 4
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0 4 H 0 3 9

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2001-381225 (P2001-381225)  
(22) 出願日 平成13年12月14日 (2001.12.14)  
(31) 優先権主張番号 特願2000-380013 (P2000-380013)  
(32) 優先日 平成12年12月14日 (2000.12.14)  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003986  
日産化学工業株式会社  
東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1  
(72) 発明者 白井 泰男  
千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社物質科学研究所内  
(72) 発明者 宇都宮 朋久  
千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社物質科学研究所内  
(72) 発明者 田中 規生  
千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社物質科学研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 インドール誘導体の新規な製造方法の提供。

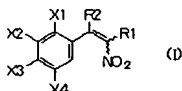
【解決手段】 少なくとも一方のオルト位が無置換のβ-ニトロスチレン誘導体を還元条件下に於て環化することとを特徴とする、インドール誘導体の製造方法および、該方法において、還元条件が一酸化炭素含有ガス雰囲気下、周期律表第VIII族の金属触媒を用いるものであることを特徴とする製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】少なくとも一方のオルト位が無置換のβ-ニトロスチレン誘導体を還元条件下に於て環化することを特徴とする、インドール誘導体の製造方法。

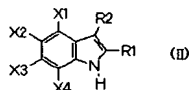
【請求項2】一般式(I)

【化1】



〔式中、R1およびR2は各々独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>のアルキル基、(C<sub>1-4</sub>アルコキシ)カルボニル基または置換されていても良いフェニル基(但し、置換基はハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>のアルキル基、C<sub>1-6</sub>のアルコキシ基またはシアノ基から選ばれる。)を表わし、X1、X2、X3およびX4は、各々独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基を表わす。〕で表わされるβ-ニトロスチレン誘導体を還元条件下に於て環化することを特徴とする、一般式(II)

【化2】



〔式中、R1、R2、X1、X2、X3およびX4は前記と同様の意味を表わす。〕で表わされるインドール誘導体の製造方法。

【請求項3】X2およびX4が水素原子である、請求項2に記載のインドール誘導体の製造方法。

【請求項4】還元条件が一酸化炭素含有ガス雰囲気下、周期律表第VIII族の金属触媒を用いるものであることを特徴とする請求項1、2または3に記載のインドール誘導体の製造方法。

【請求項5】周期律表第VIII族金属触媒が鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、パラジウムおよび白金から選ばれた1種以上の金属触媒である請求項4に記載のインドール誘導体の製造方法。

【請求項6】周期律表第VIII族金属触媒が鉄、コバルト、ルテニウムおよびロジウムから選ばれた金属触媒であることを特徴とする請求項5に記載のインドール誘導体の製造方法。

【請求項7】周期律表第VIII族金属触媒が、錯体触媒であることを特徴とする請求項4、5または6に記載のインドール誘導体の製造方法。

【請求項8】周期律表第VIII族金属触媒に加えて配位子を添加することを特徴とする、請求項4、5、6、または7に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、インドール誘導体を製造する新規な方法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、インドール誘導体は、天然物由来をはじめ数多くの化合物が知られており、例えば特開2001-187786号公報等に記載されているような医薬等生理活性を有する化合物を始めとするファインケミカルズの間体として有用な化合物群であり、従来から天然物由来のものを含み多くの種類が知られている。そして、インドール誘導体の合成法として、例えば以下の方法が代表的に知られている。

(1) o, ω-ジニトロスチレン誘導体を触媒還元条件下に環化して、インドールを得る方法(J. O. C., 38巻、3004頁、1973年)

(2) o-ニトロスチレン誘導体を3価のリンを用いて還元的にインドールを得る方法(J. O. C., 30巻、3604頁、1965年)

(3) o-ニトロスチレン誘導体を一酸化炭素存在下にロジウム等の遷移金属触媒を用いて還元的に環化してインドールを得る方法(J. C. S. Chem. Commun., 82頁、1981年およびJ. O. C., 59巻、3375頁、1994年)

(4) o-アリルアニリンをパラジウム触媒を用いて環化し、インドールを得る方法(J. Am. Chem. Soc., 98巻、2674頁、1976年)

(5) o-メチルアセトアニリドを強塩基(ナトリウムアミドなど)存在下に高温で処理してインドールを得る方法(Orig. Synthesis. Coll. Vol. 3, 597頁、1955年)

(6) アニリンを銀系の触媒存在下に、エチレングリコールと反応させてインドールを得る方法(ヨーロッパ特許(EP)69242号公報)

(7) アルキルアニリン誘導体をシリカ、アルミナ等の固体触媒を用いて反応させて、インドールを得る方法(ハンガリー特許、16,696号公報(1979年))

(8) β-アジドスチレンやアジリン誘導体を高温で処理してインドールを得る方法(Tetrahedron. Lett., 3499頁、1968年やChem. Commun., 1565頁、1970年等)

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、従来知られている合成手段よりもより汎用性の高い、インドール誘導体の新規でかつ優れた合成方法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべくインドール誘導体の新規な合成経路を徹底的に精査した。

【0005】その結果、種々の手段により容易に合成可能なβ-ニトロスチレン誘導体を一酸化炭素含有ガス雰囲気下で周期律表第VIII族金属触媒を用いる方法に代表される還元条件下に処理することにより、比較的良好な

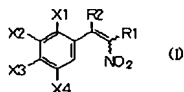
収率で目的とするインドール誘導体を得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は、第1観点として、少なくとも一方のオルト位が無置換のβ-ニトロスチレン誘導体を還元条件下に於て環化することを特徴とする、インドール誘導体の製造方法。

【0007】第2観点として、次式(I)

【0008】

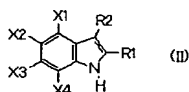
【化3】



【0009】〔式中、R1およびR2は各々独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>のアルキル基、(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基または置換されていても良いフェニル基(但し、置換基はハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>のアルキル基、C<sub>1-6</sub>のアルコキシ基またはシアノ基から選ばれる。)を表わし、X1、X2、X3およびX4は、各々独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基を表わす。〕で表わされるβ-ニトロスチレン誘導体を還元条件下に於て環化することを特徴とする、一般式(II)

【0010】

【化4】



【0011】〔式中、R1、R2、X1、X2、X3およびX4は前記と同様の意味を表わす。〕で表わされるインドール誘導体の製造方法。

【0012】第3観点として、X2およびX4が水素原子である、第2観点到記載のインドール誘導体の製造方法。

【0013】第4観点として、還元条件が一酸化炭素含有ガス雰囲気下、周期律表第VIII族の金属触媒を用いるものであることを特徴とする第1観点、第2観点または第3観点到記載のインドール誘導体の製造方法。

【0014】第5観点として、周期律表第VIII族金属触媒が鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、パラジウムおよび白金から選ばれた1種以上の金属触媒である第4観点到記載のインドール誘導体の製造方法。

【0015】第6観点として、周期律表第VIII族金属触媒が鉄、コバルト、ルテニウムおよびロジウムから選ばれた金属触媒であることを特徴とする第5観点到記載のインドール誘導体の製造方法。

【0016】第7観点として、周期律表第VIII族金属触媒が、錯体触媒であることを特徴とする第4観点、第5観点または第6観点到記載のインドール誘導体の製造方法。

【0017】第8観点として、周期律表第VIII族金属触

媒に加えて配位子を添加することを特徴とする、第4観点、第5観点、第6観点または第7観点到記載の製造方法。

【0018】

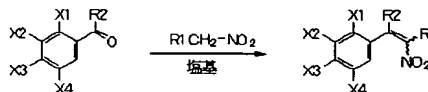
【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。

【0019】本発明で用いる還元条件としては、一酸化炭素またはそれを含有するガス雰囲気下で周期律表第VII族の金属触媒を用いてインドールを得る方法が好ましい。

10 【0020】また本発明のインドール誘導体を得る重要中間体であるβ-ニトロスチレン誘導体は、J. Chem. Soc., 3531(1954)、J. Org. Chem., 15, 8(1950)あるいはBull. Soc. Chim. Fr., 884(1949)等に記載された方法で、例えば下記のスキーム1に示すように、比較的安価に入手可能な対応する芳香族カルボニル化合物とニトロアルカン類とを塩基存在下に反応させることにより容易に得ることができる。

【0021】

20 【化5】



【0022】前記β-ニトロスチレン誘導体は、通常E-体およびZ-体の立体異性体の混合物で得られる場合が多いが、精製により単一立体の化合物を単離することも可能である。しかしながら、何れの化合物または混合物を用いても同じ目的とするインドール誘導体を得られるため、本発明では特に立体を区別せずに表記し、いずれも本反応の原料を表すものとする。

30 【0023】以下に、本発明についてさらに詳細に説明する。

【0024】C<sub>1-n</sub>の、とは、炭素数が1からnの、という意味を表わす。

【0025】一般式(I)で表わされるβ-ニトロスチレン誘導体、一般式(II)で表わされるインドール誘導体における置換基R1およびR2は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>のアルキル基を表わす。

40 【0026】C<sub>1-6</sub>のアルキル基としては、直鎖、分岐および環状のアルキル基として、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-アミル基、sec-アミル基、tert-アミル基、ネオペンチル基、シクロペンチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

50 【0027】(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)カルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロピルオキシカルボニル基、i-プロピルオキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等

が挙げられる。

【0028】置換されていても良いフェニル基としては、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、4-メチル-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、3-ブロモ-5-メチルフェニル基、2-メチル-5-フルオロフェニル基および2-クロロ-3-シアノフェニル基等が挙げられる。

【0029】上記置換基について原料事情や合成の簡便さを考慮した場合、R1およびR2としては各々独立に水素原子、メチル基またはエチル基が好ましいが、特に水素原子またはメチル基が好ましい。

【0030】またX1、X2、X3およびX4の各置換基としては、各々独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基が好ましく、置換ベンゼン誘導体の入手や合成の容易さの点から水素原子、フッ素原子または塩素原子がさらに好ましく、特に、水素原子またはフッ素原子が好ましい。

【0031】また本発明の環化反応の主旨および有用性から、X2とX4とが水素原子である場合または同一の置換基を有する場合には、X1が水素原子の場合でも環化生成物の構造が一義的に決定されるため、目的とするインドール誘導体がこの置換基の組み合わせにより表記される化合物である場合が特に好ましい。

【0032】以下、本発明の反応についてさらに詳細に述べる。

【0033】本発明に用いることができる金属触媒としては周期律表第VIII族の金属触媒が好ましく、中でも鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、パラジウムおよび白金から選ばれた金属触媒を用いることができる。

【0034】本反応に用いることができる触媒の例を以下に示す。

【0035】鉄触媒としては、ラネー鉄、またはベンタカルボニル鉄、エニアカルボニル二鉄、ドデカカルボニル三鉄、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)鉄、

テトラカルボニル(トリフェニルホスフィン)鉄、トリカルボニルビス(トリフェニルホスフィン)鉄、シクロペンタジエニルジカルボニル鉄ナトリウム、シクロペンタジエニルジカルボニル鉄ダイマー、ペンタメチルシクロペンタジエニルジカルボニル鉄ダイマー、シクロペンタジエントリカルボニル鉄、シクロヘキサジエントリカルボニル鉄、プタジエントリカルボニル鉄、テトラカルボニル鉄酸ナトリウム、ビス(シクロペンタジエニル)鉄(フェロセン)、ビス(テトラメチルシクロペンタジエニル)鉄、ビス(メチルシクロペンタジエニル)鉄(1,1'-ジメチルフェロセン)、アセチルフェロセン、アセチルアセトナト鉄等の錯体触媒、酢酸鉄、塩化鉄、臭化鉄等の塩類が挙げられる。

【0036】コバルト触媒としては、ラネーコバルト、またはオクタカルボニル二コバルト、ドデカカルボニルトリコバルト、ヒドリドテトラカルボニルコバルト、シクロペンタジエニルジカルボニルコバルト、クロロトリス(トリフェニルホスフィン)コバルト、コバルトセン等の錯体触媒が挙げられる。

【0037】ニッケル触媒としては、ラネーニッケル触媒、ニッケル担持シリカ、ニッケル担持アルミナ、ニッケル担持炭素等の固体および担持触媒、テトラカルボニルニッケル、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、テトラキス(トリフェニルフォスファイト)ニッケル等の錯体触媒または塩化ニッケル、酸化ニッケル等が挙げられる。

【0038】ルテニウム触媒としては、ルテニウム担持シリカ、ルテニウム担持アルミナ、ルテニウム担持炭素等の担持触媒、ベンタカルボニルルテニウム、ドデカカルボニルトリルルテニウム、テトラヒドリドドデカカルボニル四ルテニウム、ジヒドリド(二窒素)トリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、ジカルボニルトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、テトラカルボニル(トリメチルホスフィット)ルテニウム、ペンタキス(トリメチルホスフィット)ルテニウム、トリス(アセチルアセトナト)ルテニウム、ジアセタトジカルボニルビス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、ジクロロビス(クロロトリカルボニル)ルテニウム、カルボニルクロロヒドリドトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、テトラヒドリドトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、アセタトヒドリドトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、ジクロロビス(アセトニトリル)ビス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、ルテノセン、ビス(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ルテニウム、ジクロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ルテニウム、クロロ(シクロペンタジエニル)ビス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、ヒドリド(シクロペンタジエニル)ビス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、クロロカルボニル(シクロペンタ

10

20

30

40

50

ジェニル)ルテニウム、ヒドリド(シクロペンタジェニル)(1,5-シクロオクタジェン)ルテニウム、クロロ(シクロペンタジェニル)(1,5-シクロオクタジェン)ルテニウム、ジヒドリドテトラキス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、シクロオクタトリエン(シクロオクタジェン)ルテニウム、クロロヒドリドトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、トリカルボニルビス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム、トリカルボニル(シクロオクタテトラエン)ルテニウム、トリカルボニル(1,5-シクロオクタジェン)ルテニウム、ジクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム等の錯体触媒または塩化ルテニウム、酸化ルテニウム、ルテニウムブラック等が挙げられる。

【0039】パラジウム触媒としては、ラネーパラジウム、パラジウム担持シリカ触媒、パラジウム担持アルミナ触媒、パラジウム担持炭素触媒、パラジウム担持硫酸バリウム触媒、パラジウム担持ゼオライト触媒、パラジウム担持シリカ・アルミナ触媒等の固体または担持触媒、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリメチルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリブチルホスフィン)パラジウム、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリエチルホスファイト)パラジウム、ビス(シクロオクター1,5-ジエン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジカルボニルビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、カルボニルトリス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム、ジクロロ(1,5-シクロオクタジェン)パラジウム等の錯体触媒または塩化パラジウム、酢酸パラジウム、酸化パラジウム等が挙げられる。

【0040】ロジウム触媒としては、ロジウム担持シリカ触媒、ロジウム担持アルミナ触媒、ロジウム担持炭素触媒等の担持触媒、クロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム、ヘキサデカカルボニル六ロジウム、ドデカカルボニル四ロジウム、ジクロロテトラカルボニル二ロジウム、ヒドリドテトラカルボニルロジウム、ヒドリドカルボニルトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム、ヒドリドテトラキス(トリフェニルホスフィン)ロジウム、ジクロロビス(シクロオクタジェン)二ロジウム、ジカルボニル(ペンタメチルシクロペンタジェニル)ロジウム、シクロペンタジェニルビス(トリフェニルホスフィン)ロジウム、ジクロロテトラキス(アリル)二ロジウム等の錯体触媒または塩化ロジウム、酸化ロジウム等が挙げられる。

【0041】白金触媒としては、白金担持シリカ触媒、白金担持アルミナ触媒、白金担持炭素触媒等の担持触媒、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)白金、ジクロロビス(トリメチルホスフィン)白金、ジクロロビス(トリブチルホスフィン)白金、テトラキス(トリ

フェニルホスフィン)白金、テトラキス(トリフェニルホスファイト)白金、トリス(トリフェニルホスフィン)白金、ジカルボニルビス(トリフェニルホスフィン)白金、カルボニルトリス(トリフェニルホスフィン)白金、cis-ビス(ベンゾニトリル)ジクロロ白金、ビス(1,5-シクロオクタジェン)白金等の錯体触媒または塩化白金、酸化白金(アダムス触媒)、白金ブラック等が挙げられる。

【0042】これらの中で、金属種としては鉄、コバルト、ルテニウム、ロジウムの触媒が好ましく、触媒形態としては錯体触媒が好適に使用できる。

【0043】また、触媒は単独にまたは組み合わせて使用することができる。

【0044】周期律表第VIII族触媒の使用量としては、一般式(I)のβ-ニトロスチレン誘導体に対して通常0.0001~20モル%の範囲、好ましくは0.001~10モル%の範囲が良い。

【0045】上記触媒に必要な応じ、配位子を添加することもできる。配位子としては例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリス(パラトリル)ホスフィン、トリス(2,6-ジメチルフェニル)ホスフィン、ジフェニルホスフィノベンゼン-3-スルホン酸ナトリウム、ビス(3-スルホナートフェニル)ホスフィノベンゼンナトリウム塩、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、トリス(3-スルホナートフェニル)ホスフィンナトリウム塩等の単座および多座の3級ホスフィン類、トリエチルホスファイト、トリブチルホスファイト、トリフェニルホスファイト、トリス(2,6-ジメチルフェニル)ホスファイト等の亜リン酸エステル類、トリフェニルメチルホスホニウムヨージド、トリフェニルメチルホスホニウムクロライド、トリフェニルアリルホスホニウムヨージド、トリフェニルアリルホスホニウムクロライド、テトラフェニルホスホニウムヨージド、テトラフェニルホスホニウムプロミド、テトラフェニルホスホニウムクロライド等のホスホニウム塩類、リン酸トリフェニル、リン酸トリメチル、リン酸トリエチル、リン酸トリアリル等のリン酸エステル類、ベンゾニトリル、アセトニトリル等のニトリル類、アセチルアセトン等のケトン類、シクロペンタジェン、ペンタメチルシクロペンタジェン、1,5-シクロオクタジェン等のジエン類、ビリジン、2-ピコリン、3-ピコリン、4-ピコリン、2,2-ビビリジル、タービリジン、1,10-フェナントロリン、8-ヒドロキシキノリン、ビスオキサゾリニルビリジン(Pybox)、1,4-ジメチルピラゾール、1,3,5-トリメチルピラゾール、ビリミジン、ピラ

ジン等の含窒素複素環系配位子、マレイン酸ジメチルエステル、フマル酸ジメチルエステル、フェニルアセチレン、ジフェニルアセチレンなどのパイ酸系配位子または反応雰囲気ガスの一酸化炭素等が挙げられる。

【0046】配位子の使用量としては、周期律表第VIII族触媒に対して、通常0.1～10000モル%の範囲、好ましくは1～5000モル%の範囲が良い。

【0047】本還元反応としては、一酸化炭素雰囲気または一酸化炭素含有ガス雰囲気下で行う方法、水素ガスを用いて行う方法、亜リン酸トリエステルを用いて行う等の方法が挙げられるが、好ましくは一酸化炭素雰囲気または一酸化炭素含有ガス雰囲気下で行う方法が挙げられる。また、亜リン酸トリエステルを用いる方法では触媒は必ずしも必要としない。

【0048】一酸化炭素または一酸化炭素を含有するガスを用いる場合、その一酸化炭素分圧としては0.001～50MPa、工業的には0.01～20MPaの圧力が実用上好ましい。また一酸化炭素含有ガスの場合、希釈ガスとしては反応に直接関与しないものであれば種々のガスを用いることができ、例えば窒素、アルゴン、ヘリウム等の不活性ガスが一般的には使用されるが、二酸化炭素等の反応系に共存しても問題ないガスも含めて使用可能である。これら混合ガスを用いる場合、反応に必要な一酸化炭素分圧があれば問題はなく、その全圧力としては0.01～50MPa、好ましくは0.05～30MPaの圧力の範囲で反応することが望ましい。

【0049】反応は、反応に用いる各試剤の分散・混合を含め反応を円滑に進めるために、溶媒で希釈して行うことが好ましい。反応に用いる溶媒としては、本反応に不活性な溶媒であれば特に制限は無く、例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシメタン、ジエトキシメタン、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサン、アニソール等のエーテル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、2-メチル-2-プロパノール、メチルセロソルブ、エチルセロソルブ、i-プロピルセロソルブ、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカン等の

脂肪族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、テトラクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、m-ジクロロベンゼン、p-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、テトラヒドロナフタリン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、1,3-ジメチルイミダゾリジノン、N,N,N',N'-テトラメチル尿素等の尿素類、ビリジン、2-ピコリン、3-ピコリン、4-ピコリン、5-エチル-2-ピコリン等のビリジン類または水が挙げられる。これらが単独または組合せて使用できる。

【0050】本反応は、幅広い温度域で行なうことができる。しかし反応試剤の使用量を含めて経済的な製造を考慮した場合の好適な温度範囲としては、通常50～400℃、特に100～300℃の範囲で行なうことが好ましい。

【0051】反応時間は、用いる試剤の量、濃度、反応温度等により異なるが、通常は0.1～20時間、好ましくは0.5～10時間の範囲で終了するように、条件を設定することが好ましい。

【0052】本反応を実施する形態としては、オートクレーブ等の加圧反応容器を用いることが好ましい。反応は、回分式または連続式の何れでも実施可能であり、反応により求められる基質の濃度、転化率、生産性等により選択することが可能である。

【0053】反応終了後は、必要により溶媒を留去し、続いて蒸留により直接目的物を得るか、または粗反応物に水および水と混合しない溶媒を加えて十分に洗浄後、有機層より蒸留、カラムクロマトグラフィー等の常法処理を行うことにより目的とするインドール誘導体を精製・単離することが可能である。

【0054】

【実施例】以下に、実施例をあげ本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0055】参考例1. 4-(2-ニトロプロベン-1-イル)-1-フルオロベンゼンの製造  
ニトロエタン60mlに4-フルオロベンズアルデヒド24.8g(0.2モル)およびベンジルアミン4.2gを加えて、還流条件下に4時間反応させた。反応後、過剰のニトロエタンを減圧下に留去回収し、残渣をエタノールを用いて再結晶することにより、24.5gの4-(2-ニトロプロベン-1-イル)-1-フルオロベンゼンが黄色結晶として得られた(<sup>1</sup>HNMRスペクトル解析の結果、立体はE体であることが確認された。収率:67%)。



【0056】参考例2. 4-(Z)-2-ニトロプロベン-1-イル)-1-フルオロベンゼンの製造

参考例1で製造した4-(E)-2-ニトロプロベン-1-イル)-1-フルオロベンゼン14gを100mlのアセトニトリルに溶解した。該溶液に窒素ガスを通じながら室温で高圧水銀灯にて光照射を16時間行った。反応液を減圧濃縮し、得られたE体とZ体との混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:ヘキサン=2:1)で分離精製して、表題化合物を6.76g得た(<sup>1</sup>HNMRスペクトル解析の結果、立10  
体はZ体が99.6%であることが確認された。)

【0057】参考例3. (2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼンの製造

ニトロエタン10mlにベンズアルデヒド2.65g(0.025モル)およびベンジルアミン0.53gを加えて、還流条件下に8時間反応させた。反応後、過剰のニトロエタンを減圧下に留去回収し、残渣をエタノールを用いて再結晶することにより、1.45gの(2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼンが黄色結晶として得られた。

【0058】参考例4. 1-(2-ニトロプロベン-1-イル)-4-メトキシベンゼンの製造

ニトロエタン10mlに4-メトキシベンズアルデヒド3.40g(0.025モル)およびベンジルアミン0.53gを加えて、還流条件下に4時間反応させた。反応後、過剰のニトロエタンを減圧下に留去回収し、残渣をエタノールを用いて再結晶することにより、1.88gの1-(2-ニトロプロベン-1-イル)-4-メトキシベンゼンが黄色結晶として得られた。

【0059】実施例1. 6-フルオロ-2-メチルイン20  
ドールの製造

内容量100mlのステンレス製オートクレーブに、1-フルオロ-4-(2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼン1.81g(10ミリモル)、ジコバルトオクタカルボニル触媒171mg(5.0モル%)および1,4-ジオキサン40mlを仕込み、その後1MPaの窒素にて反応系内を5回置換した後に、一酸化炭素ガスを4MPa圧入し、攪拌しながら昇温して、温度200℃にて1時間反応を行なった。冷却後、反応液を取り出して、分析を行なった結果、生成物として目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが30.5%の収率で得られていた。

【0060】実施例2. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

内容量100mlのステンレス製オートクレーブに、1-フルオロ-4-(2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼン1.81g(10ミリモル)、ペンタカルボニル鉄触媒79mg(4.0モル%)およびピリジン40mlを仕込み、その後1MPaの窒素にて反応系内を5回置換した後に、一酸化炭素ガスを4MPa圧入し、攪拌40  
50

しながら昇温して、温度220℃にて1時間反応を行なった。冷却後、反応液を取り出して、分析を行なった結果、生成物として目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが42%の収率で得られていた。

【0061】実施例3. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例2において、用いる触媒をエニアカルボニル二鉄触媒146mg(4.0モル%)に代えた以外は全く同様の操作・分析を行なった結果、目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが39%の収率で得られていた。

【0062】実施例4. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例3において、用いる触媒をドデカカルボニル三鉄触媒201mg(4.0モル%)に代えた以外は全く同様の操作・分析を行なった結果、目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが38%の収率で得られていた。

【0063】実施例5. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例2において、反応系に配位子として1,10-フェナントロリンを144mg(8.0モル%)添加した以外は全く同様の、操作と処理を行った結果、生成物として目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが61%の収率で得られていた。

実施例6. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例2において、反応系に配位子として2,2'-ビピリジルを125mg(8.0モル%)添加した以外は全く同様の、操作と処理を行った結果、生成物として目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが48%の収率で得られていた。

【0064】実施例7. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例1において、用いる触媒をドデカカルボニル三ルテニウム触媒256mg(4.0モル%)、溶媒をトルエン40mlに代えた以外は全く同様の、操作と処理を行った結果、生成物として目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが26%の収率で得られていた。

【0065】実施例8. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例7において、反応系にさらに配位子として1,10-フェナントロリン144mg(8.0モル%)を添加し、溶媒を1,4-ジオキサン40mlに代えた以外は全く同様の、操作と処理を行った結果、生成物として目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが58%の収率で得られていた。

【0066】実施例9. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例7において、用いる触媒をヘキサデカカルボニル六ロジウム錯体触媒213mg(2.0モル%)に代え

た以外は全く同様の、操作と処理を行った結果、生成物として目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが20%の収率で得られていた。

【0067】実施例10. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例9において、用いる触媒をオクタカルボニルニコバルト触媒137mg (4.0モル%)に代えた以外は全く同様の、操作と処理を行った結果、生成物として目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが21%の収率で得られていた。

【0068】実施例11. 6-フルオロ-2-メチルインドールの製造

実施例10において、用いる溶媒をビリジンを40mlに代えた以外は全く同様の、操作と処理を行った結果、生成物として目的とする6-フルオロ-2-メチルインドールが29%の収率で得られていた。

【0069】実施例12. 4, 6-ジフルオロインドールの製造

実施例2において、原料を2, 4-ジフルオロ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼン1.86g (10ミリモル)に代えた以外は、全く同様の反応操作および処理を行った。その結果、目的とする4, 6-ジフルオロインドールが45%の収率で得られていた。

【0070】実施例13. 2-メチルインドールの製造  
実施例2において、原料を(2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼン1.63g (10ミリモル)に代えた以外は、全く同様の反応操作および処理を行った。その結果、目的とする2-メチルインドールが61%の収率で得られていた。

【0071】実施例14. 6-メトキシインドールの製造

実施例2において、原料を1-メトキシ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン1.79g (10ミリモル)に代えた以外は、全く同様の反応操作および処理を行った。その結果、目的とする6-メトキシインドールが57%の収率で得られていた。

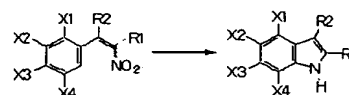
【0072】実施例15. 6-クロロ-2-メチルインドールの製造

- 10 I: 1-フルオロ-4-(2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼン0.543g  
II: 1-メチル-4-(2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼン0.532g  
III: (2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼン0.489g  
IV: 1-メトキシ-4-(2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼン0.580g  
V: 1-クロロ-4-(2-ニトロプロベン-1-イル)ベンゼン0.593g  
20 VI: 4-フルオロ-1-(2-ニトロ-1-ブテン-1-イル)ベンゼン0.585g  
A: Fe(CO)<sub>5</sub>, ペンタカルボニル鉄23.5mg  
B: [CpFe(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (シクロペンタジエニルジカルボニル鉄ダイマー) 42.5mg  
a: 1, 10-フェナントロリン1水和物47.6mg  
b: テトラメチルエチレンジアミン27.8mg  
c: マレイン酸メチルエステル54.7mg  
d: フマル酸メチルエステル54.7mg  
e: フェニルアセチレン49.0mg  
30 f: トリフェニルホスフィン251.8mg

〔第1表〕

【0074】

〔化6〕



【0075】

〔表1〕

実施例	原料	触媒	配位子	溶媒	温度 (°C)	CO分圧 (MPa)	時間 (h)	収率 (%)
16	I	A	-	ビリジン	260	1.5	1	19
17	I	A	a	ビリジン	200	4.5	1	45
18	I	A	b	ビリジン	200	4.5	1	32
19	I	B	-	トルエン	120	3	5	47
20	I	B	-	トルエン	120	5	5	66
21	I	B	-	トルエン	120	7	5	77
22	I	B	-	トルエン	90	5	5	30
23	I	B	-	クロロベンゼン	150	5	5	54

15					16			
24	I	B	-	1,4-ジオキサン	150	5	1	13
25	I	B	-	アニソール	150	5	3	67
26	I	B	-	N-メチルピロリドン	150	3	7	16
27	I	B	-	ピリジン	150	3	7	34
28	I	B	-	トルエン	150	5	5	24
29	I	B	c	トルエン	120	5	7	66
30	I	B	d	トルエン	120	5	7	66
31	I	B	e	トルエン	120	5	5	69
32	I	B	f	トルエン	120	5	1	46
33	II	B	-	トルエン	120	5	5	68
34	III	B	-	トルエン	150	5	3	38
35	IV	B	-	トルエン	150	5	7	41
36	V	B	-	トルエン	120	5	3	63
37	I*	B	-	トルエン	120	5	5	74
38	VI*2	B	-	トルエン	120	5	3	100

\*: Z体

\*2: E体

なお、R1およびR2のうち少なくともいずれか一方がC<sub>1-6</sub>のアルコキシカルボニル基または置換されていて、もよいフェニル基を表す場合も、原料を適宜変更することで、実施例1ないし38と同様の操作で目的とするインドール誘導体を製造することができる。

【0076】

\*

\*【発明の効果】本発明の方法によりインドール誘導体が、比較的穏和な反応条件で、良好な収率で得られる。本発明の製造方法に従って製造されるインドール誘導体は、医薬品等のファインケミカルズ中間体として重要な化合物群であり、今後その利用がさらに期待できる。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C204 AB09 CB03 DB01 DB03 EB01

FB01 GB24 GB25

4H039 CA42 CH10 CH40